

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1961

THÈSE

N°

140

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jacques COHEN

Né le 23 Juillet 1934, à MEKNÈS (Maroc)

présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DU PARA-AMINOBENZENE
SULFAMIDO-3 METHOXY-6 PYRIDAZINE
OU SULFAMETHOXYPYRIDAZINE OU 7522 RP
DANS LE TRAITEMENT
DES PNEUMOPATHIES A GERMES BANAUX

Président : Monsieur R. KOURILSKY (Professeur)

D. P. TAIB

8 Rue Casimir-Delavigne
PARIS-VI°

1961



FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-

Année 1961

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Jacques COHEN

Né le 23 juillet 1934 à Meknès (Maroc)

-:-

Présentée et soutenue publiquement
le

-:-

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DU PARA-AMINOENZENE
SULFAMIDO-3 METHOXY-6 PYRIDAZINE
OU SULFAMETHOXYPYRIDAZINE OU 7522 RP
DANS LE TRAITEMENT
DES PNEUMOPATHIES A GERME BANAUX

-:-

Président : Monsieur R. KOURILSKY (Professeur)

-:-

D.P. TAIB
8, rue Casimir-Delavigne
PARIS
1961.



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. AUBIN (A), BENARD (H), BROCC (P), BULLIARD (H),
 CADENAT (F), CHABROL (E), CHAMPY (C), CHEVALLIER (P),
 DEBRE (R), DONZELOT (E), GASTINEL (P), GUILLAIN (G),
 HALPHEN (E), HARVIER (P), HAZARD (R), HEUYER (G),
 LANTUEJOUL (P), LAROCHE (G), LAUBRY (C), LEVY-SOLAL (E),
 LHERMITTE (J), LIAN (C), LOEPER (M), MARION (G),
 MATHIEU (P), MOCQUOT (P), MONDOR (H), MONOD (R),
 MOREAU (R), MULON (P), OLIVIER (E), RICHTER (C),
 STROHL (A), TANON (L), VELTER (E).

DOYEN Léon BINET
 Membre de l'Institut
 ASSESSEUR Jean VERNE

I.- PROFESSEURS

MM.

Anatomie	CORDIER (G)
Anatomie (Ch. à titre personnel)	DELMAS (A)
Anatomie pathologique	DELARUE (J)
Anesthésiologie	BAUMANN (J)
Bactériologie	FASQUELLE (R)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P)
Biologie médicale	FAUVERT (R)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J)
Clinique carcinologique	REDON (H)
Clinique cardiologique	MOUQUIN (M)
(Beaujon	SICARD (A)
(Cochin	QUENU (J)
Cliniques chirurgicales (Hôtel-Dieu	
(Saint-Antoine	GOSSET (J)
(Salpêtrière	MOULONGUET (P)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique	FEVRE (M)
Clinique chirurgicale orthopé- dique et réparatrice	MERLE d'AUBIGNE (R)
Clinique de chirurgie cardio- vasculaire	de GAUDART d'ALLAINES
Clinique de chirurgie pleuro- pulmonaire	MATHEY (J)
Clinique endocrinologique	DECOURT (J)
Clinique génétique médicale	LAMY (M)
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO (P)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS (R)
Clinique des maladies des enfants	CATHALA (J)

Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY (J)
Clinique des maladies métaboli- ques	HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang	MARCHAL (G)
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T)
(Broussais	GENNES (L. de)
(Cochin	JUSTIN-BESANCON (L)
(Hôtel-Dieu	BARIETY (M)
Cliniques médicales (Lariboisière	SOULIE (P)
(Pitié	DREYFUS (G)
(St-Antoine	KOURILSKY (R)
Clinique médicale d'hydrologie therap. et climatologie	DEBRAY (C)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT
Clinique médico-sociale du dia- bète sucré et des maladies de la nutrition	DEROT (M)
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D)
(Baudelocque	LACOMME (M)
Cliniques (Port-Royal	N...
obstétricales (Tarnier	VARANGOT (J)
Clinique ophtalmologique	RENARD (G)
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBRY (M)
Clinique de pédiatrie sociale	MARIE (J)
Clinique de pneumo-phtisiologie	BERNARD (E)
Clinique psychiatrique infantile	MICHAUX (L)
Clinique de puériculture	LELONG (M)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale	COSTE (F)
Clinique stomatologique	DECHAUME (M)
Clinique therap.chirurgicale	SENEQUE (J)
Clinique therap.médicale	LEMAIRE (A)
Clinique urologique	FEY (B)
Electrophysiologie médicale	DJOURNO (A)
Embryologie	GIROUD (A)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N...
Histologie	VERNE (J)
Hygiène des collectivités (ch. à t.pers.)	DEPARIS
Hygiène et clinique de la pre- mière enfance	TURPIN (R)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P)
Médecine du Travail	DESOILLE (H)

	MM.
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R)
Parasitologie	GALLIARD (H)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R)
Pathologie exotique	LAVIER (G)
Pathologie expérimentale et comparée	LENEGRE (J)
Pathologie humorale et immunolo- gie expérimentale ch.à t.pers.	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale	N...
Pathologie et therap.générales	GARCIN (R)
Pharmacologie et matière médicale	CHEYMOL (J)
Physiologie	BINET (L)
Physiologie (ch. à t.pers.)	BARGETON (D)
Physique médicale	DOGNON (A)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
Technique chirurgicale	PATEL (J)
Thérapeutique	BROUET (G)

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

	MM.
Anatomie	(CABROL (C) (COUINAUD (C) (OLIVIER (G) (GAUTHIER-VILLARS (Melle P) pr.s.ch. (BUSSER (F) (GOUYGOU (Ch) (ORCEL (L) (PAILLAS (J) (VOURC'H (G) (NEVOT (A) pr.s.ch. (BARBIER (P) (CHRISTOL (D) (TOURNIER (P) (DESGREZ (P) pr.s.ch. (POLONOVSKI (J) m.conf. (SCHAPIRA (G) m.conf. (BOURLIERE (F) m.conf. (DENOIX (P) (MATHE (G) (DUPERRAT (B) (LEDOUX-LEBAR (G) (TUCHMANN-DUPLESSIS (H) (BILSKI-PASQUIER (G) (DAUSSET (J) (COUJARD (R) pr.s.ch. (MAROIS (M) (RACADOT (J)
Anatomie pathologique	
Anesthésiologie	
Bactériologie	
Biochimie médicale	
Biologie médicale	
Carcinologie	
Dermato-Syphiligraphie	
Electro-radiologie	
Embryologie	
Hématologie	
Histologie	

	MM.
Hydrologie	CORNET (A)
Hygiène	(BOYER (J) pr.s.ch. (CORRE-HURST (Mme L)
Maladies infectieuses	(BASTIN (R) (DUPONT (V)
	(DEROBERT (L) pr.s.ch. (HADENGUE (A)
Médecine légale	(FOURNIER (E) (GUENIOT (M)
Médecine du travail	ALBAHARY (C)
Neuro-chirurgie	DAVID (M)
Neurologie	LHERMITTE (F) (GRANJON (A) (HERVET (E) (LE LORIER (G)
Obstétrique	(MORIN (P) (MUSSET (R) (ROBEY (M) (THOYER-ROZAT (J)
Ophtalmologie	(BREGEAT (P) (SARAUX (H)
Orthopédie	(JUDET (R) (RAMADIER (J)
Oto-rhino-laryngologie	DEBAIN (J)
Parasitologie	(BRUMPT (L.C) pr.s.ch. (CHABAUD (A) (BARCAT (J) (BINET (J.P.) (CAUCHOIX (J) (CHATELIN (C.L.) (DUBOST (Ch) (DUBOST (Cl) (FAUREL (J)
Pathologie chirurgicale	(FLABEAU (F) (GERMAIN (A) (LAURENCE (G) agr.pers. (LORTAT-JACOB (J.L) (MARGUE (J) (MERCADIER (PERROTIN (J) (ROBERT (H) (THOMERET (G)
Pathologie exotique	(SCHNEIDER (J) (CROSNIER (J)
Pathologie expérimentale	(HARTMANN (L) (LOEPER (J) (MAURICE (J)

	MM.
Pathologie expérimentale	(PLAS (F)
	(RICHET (G)
	(AUSSANNAIRE (M)
	(BOUR (H)
	(BOUVIER (J)
	(BOUVRAIN (Y)
	(BRICAIRE (H)
	(BRISSAUD (H)
	(BROCARD (H)
	(BUGE (A)
	(CASTAIGNE (P) m.conf.
Pathologie médicale	(CATINAT (J)
	(CONTAMIN (F)
	(COURY (C)
	(FREZAL (J)
	(HOUSSET (E)
	(LAROCHE (Cl)
	(LESOBRE (R)
	(MACREZ (C)
	(NICK (J)
	(PEQUIGNOT (H)m.conf.
	(ROYER (P)
	(WOLFROMM (R)
	(JOSEPH (R)
	(MANDE (R)
Pédiatrie-Puériculture	(MOZZICONACCI (P)
	(POLONOVSKI (C)
	(ROSSIER (A)
	(LEVY (Melle J)pr.s.ch.
Pharmacologie	(BOISSIER (J)
	(LECHAT (P)
	(PARROT (J)pr.s.ch.
Physiologie	(DEJOURS (P)
	(GOUGEROT (L)m.conf.
Physique médicale	(KELLERSHON
Pneumo-phtisiologie	(KREIS (B)
Psychiatrie	(PICHOT (P)
Psychiatrie infantile	(DUCHE (D)
Rhumatologie	(DELBARRE (F)
	(CERNEA (P)
Stomatologie	(CHAPUT (Mme A)m.c.agr.
	(GRELLET (M)
	(CHASSAGNE (P)
Thérapeutique	(LAMOTTE (M)
Urologie	(QUENU (L)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

MM.

MM.

Clinique chirurg.	(ABOULKER (P)	Clinique neuro-	
	(AMELINE (A)	rhumatol.	SEZE (S.de)
	(HUGUIER (J)		(GRASSET (J)
	(LEGER (L)		(LEPAGE (F)
	(OLIVIER (C)	Clinique obsté-	(MAYER (M)
	(PADOVANI (P)	tricale	(MERGER (P)
	(POILLEUX (F)		(RAVINA (J)
	(ROUX (M)	Clinique oph-	(DESVIGNES (P)
	(VERNE (J.M.)	talmologique	(OFFRET (G)
	(HAGUENEAU (J)	Clinique oto-	
	pr.s.ch.	rhino-laryng.	MADURO (R)
	(BOUDIN (G)	Clinique pédia-	
Clinique médicale	(CONTE (M)	trique et pué-	
	(DOMART (A)	riculture	LAPLANE (R)
	(MILLIEZ (P)	Clinique psy-	
	(PERRAULT (M)	chiatrique	BARUK (H)
	(RAMBERT (P)	Clinique uro-	
	(THIEFFRY (S)	logique	KUSS (R)
	(TURIAF (J)		

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	MM. HAUDUROY (P)	pr.s.ch.
Biochimie médicale	ETTORI (J)	pr.à t.pers
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J)	pr.s.ch.

Secrétaire général de la Faculté M. LENA (J)
 Secrétaïres Mme BEURLAND (H), Melle CHAINTREUIL (G)
 Melle HURE (A)
 Conservateur, chargé de la direction
 de la Bibliothèque M.le Dr HAHN (A)
 Conservateurs Melles DUMAITRE (P), GOICHON (A.M)
 Bibliothécaires Mme CONTET (J), Melles LAURENT (H)
 LE NOIR (G), QUIEVREUX (E)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole
 a arrêté que les opinions émises dans les disserta-
 tions qui lui seront présentées, doivent être consi-
 dérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend
 leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes Chers Parents,

En témoignage de mon
affection et de ma
reconnaissance pour
les sacrifices qu'ils
ont consentis pour moi.

A toute ma Famille,

Avec mes plus affectueux
sentiments.

A tous mes Amis,

et en particulier à

Madame et Monsieur le Docteur ALVART,

Avec toute mon amitié.

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur R. KOURILSKY

Professeur de Clinique Médicale à la
Faculté de Médecine de Paris,
Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine,
Officier de la Légion d'Honneur,

Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de
cette thèse.

Hommage respectueux.

A Monsieur le Docteur ANGELOU,
A Monsieur le Docteur GUTH,
A Monsieur le Docteur PIETRAPIANA,

En témoignage de notre
respect et de notre
profonde gratitude pour
l'enseignement qu'ils
nous ont prodigué avec
bienveillance.

A mes Maîtres de la Faculté de Médecine
et des Hôpitaux de Paris,

Hommage respectueux

A Messieurs les Membres de
mon Jury de Thèse.

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DU PARA-AMINOENZENE
SULFAMIDO-3 METHOXY-6 PYRIDAZINE
OU SULFAMETHOXYPYRIDAZINE OU 7522 RP
DANS LE TRAITEMENT
DES PNEUMOPATHIES A GERME BANAI

-:-

- I -

INTRODUCTION

- 3 -

Dans l'histoire des sulfamides anti-infectieux, la découverte récente de la SULFAMÉTHOXYPYRIDAZINE constitue une étape importante.

Jusqu'à présent, l'inconvénient majeur des thérapeutiques sulfamidées residait dans une posologie quotidienne très élevée, indispensable à tout traitement bien conduit. Les prises de plusieurs grammes, régulièrement espacées dans les 24 heures pour maintenir une concentration sanguine efficace, faisaient toujours courir le risque d'une cristallurie massive, imputable au dérivé acétylé du sulfamide, et par conséquent d'accidents rénaux graves.

Or la dose thérapeutique habituelle de la sulfaméthoxypyridazine est de 1 g par 24 heures en 2 prises de 2 comprimés, et son acétylation dans l'organisme est très faible.

A cette commodité d'emploi, la sulfaméthoxypyridazine joint une activité antibactérienne polyvalente, une concentration sanguine importante, rapide et durable, une diffusion, dans l'organisme, efficace.

Toutes ces qualités justifient son utilisation dans de nombreux domaines de la thérapeutique, et en particulier dans le traitement des affections pulmonaires d'origine bactérienne, non tuberculeuses, qui font l'objet de notre étude.

Nous envisagerons successivement :

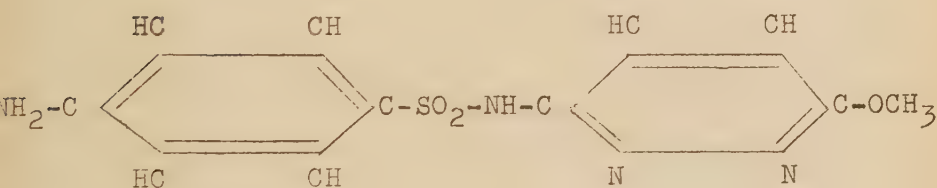
- les caractéristiques physico-chimiques du produit
- son activité expérimentale
- l'étude de sa toxicité et de sa tolérance. Sa posologie.
- Les résultats obtenus dans le traitement des pneumopathies à germes banaux, à la lumière des publications récentes auxquelles nous joignons six observations personnelles (la matière de notre travail nous a été fournie à l'hôpital François MAIRE de SAFI - Maroc - dans le Service de Monsieur le Docteur ANGÉLOU).

- II -

CARACTERISTIQUES PHYSICO-CHIMIQUES

-:-

La formule développée de la sulfaméthoxy-pyridazine ou 7522 RP est la suivante :



para-aminobenzenesulfamido-3-methoxy-6-pyridazine

Le produit se présente sous l'aspect d'une poudre cristalline, légèrement jaunâtre, inodore.

Son poids moléculaire est de 280,30.

Son point de fusion est de 181° - 182° C.

Il est pratiquement insoluble dans l'eau, le chloroforme, l'éther, le benzène ; il est

soluble dans l'éthanol (1 g dans 200 ml environ), le méthanol et l'acétone (1 g dans 50 ml) ; il est très soluble dans le diméthylformamide (1 g dans 1 ml).

- III -

ETUDE EXPERIMENTALE

-:-

A - ACTIVITE EXPERIMENTALE

1) In vitro

Elle est étudiée par la technique des dilutions sur agar-agar. Le tableau suivant donne les précisions numériques sur l'efficacité de la sulfaméthoxypyridazine.

<u>Germes</u>	<u>Concentrations</u> <u>inhibitrices</u> (en mg par ml)
Staphylococcus aureus	0,015
Sarcina lutea	0,002
Bacillus subtilis	0,06
Pseudomonas aeruginosa	0,25
Escherichia coli	0,12

Il s'agit donc d'une activité antibactérienne puissante, voisine de celle de la sulfadiazine.

2) In vivo

L'expérimentation est faite sur des Souris.

Mode d'administration du médicament : per os, avant ou après injection intrapéritonéale d'une dilution de culture microbienne.

Germes utilisés : streptocoque, staphylocoque, pneumocoque, bacille de Friedländer.

Résultats : comparativement, après des études identiques faites avec la sulfadiazine et la sulfamérazine, il résulte que le pouvoir antibactérien de la sulfaméthoxypyridazine est au moins égal à celui de ces deux sulfamides.

B - CIRCULATION DANS L'ORGANISME

1) Chez l'animal

- Chez le Lapin, une dose de 300 mg/kg, injectée par voie intra-veineuse n'est acétylée, six heures plus tard, que dans la proportion de 23 p.cent alors que, dans les mêmes conditions, la sulfaméthoxypyridazine est acétylée en totalité.
- Chez le Chien, des doses 5 à 10 fois supérieures aux doses thérapeutiques ne provoquent pas de cristallurie alors que la teneur des urines en sulfamides est très élevée.

2) Chez l'homme

- a - Administree per os, la sulfaméthoxypyridazine est absorbée en totalité par le tractus gastro-intestinal. Elle donne lieu à une concentration sanguine rapidement élevée et durable.

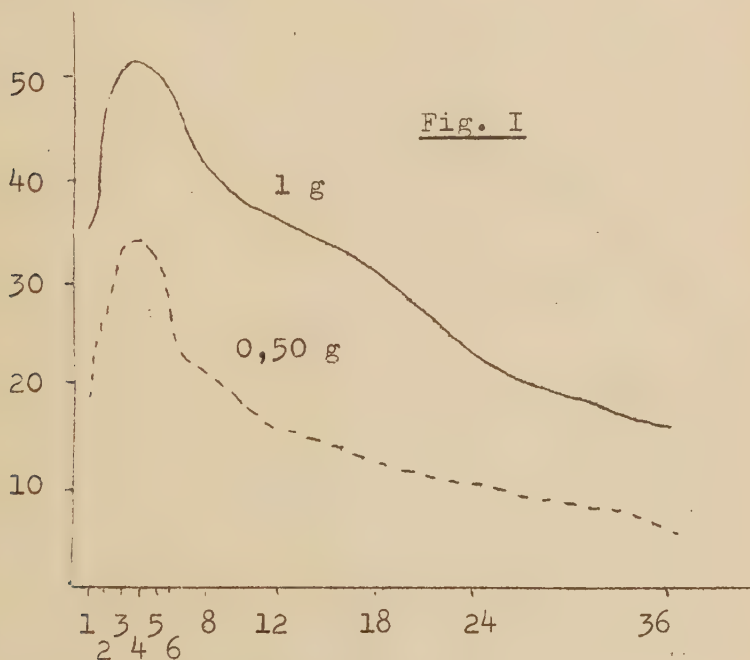
En effet, après ingestion d'une dose unique de 1 g, on obtient les sulfamidémies moyennes

suivantes (en mg/litre) :

34 mg à la 1^{ère} heure ;
55 mg à la 3^e. heure ;
36 mg à la 12^e heure ;
29 mg à la 18^e heure ;
17 mg à la 36^e heure ;
9 mg à la 72^e heure ;

L'étalement de cette courbe dans le temps
est remarquable (voir fig. I).

Sulfamidémie
en mg par litre



Heures après administration

Concentration sanguine
du 7522 RP chez l'homme,
après administration par voie buccale
d'une dose unique de 1 g ———
de 0,50 g - - - - -

Si, après absorption d'une dose unique de 0,50 g, la sulfamidémie descend au-dessous du taux thérapeutique (qu'on peut fixer entre 10 et 30 mg/l pour les souches sensibles in vitro), par contre, après ingestion d'une dose unique de 1 g, la sulfamidémie est d'un niveau suffisant vers la 12^e heure et le reste après 24 à 48 heures.

Ajoutons que certains auteurs, étudiant le taux sanguin obtenu au cours d'un traitement régulier, ont montré que la répétition quotidienne des doses entraîne une élévation progressive de la courbe de sulfamidémie.

FINLAND précise qu'au cours de traitements comportant l'administration d'une dose initiale de 2 g, suivie de doses quotidiennes de 1 g, le taux sanguin de 94 mg/l le 1^{er} jour, passe à 101 mg/l le 2^e jour, 109 mg/l le 3^e jour et 121 mg/l le 10^e jour.

Cette accumulation certaine est faite pour favoriser l'action thérapeutique dans les affections de longue durée.

Par voie intra-musculaire, les taux sanguins obtenus sont, à quantité égale du produit, au moins équivalents à ceux qu'entraîne l'administration orale. Pour une dose unique de 0,50 g, la sulfamidémie moyenne, en mg/l, est la suivante :

21,6 à la 1^{ère} heure ;
23,8 à la 4^e heure ;
27,3 à la 24^e heure.

b - Faible acétylation dans l'organisme.

Après administration d'une dose unique de 1 g, la sulfaméthoxypyridazine n'est acétylée

que dans la proportion de 6 p.cent et le taux de sulfamide actif dans le sang est très important. Il en résulte une haute solubilité du produit éliminé, en grande partie sous forme libre, et une probabilité d'excellente tolérance rénale.

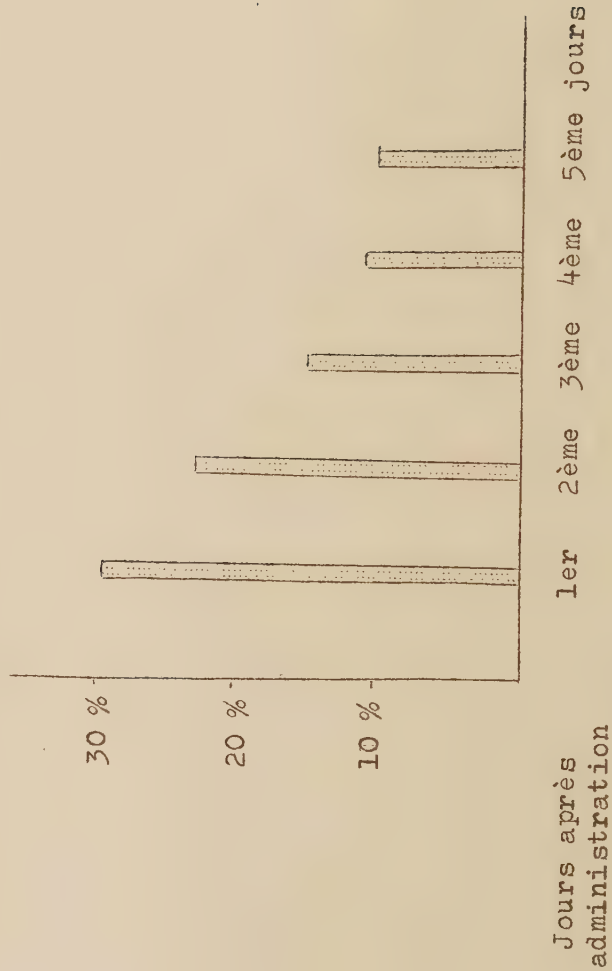
c - Rythme très lent de l'élimination urinaire.

Après administration d'une dose unique de 0,50 g, on retrouve dans les urines (en pourcentage moyen d'élimination de la dose ingérée) :

30 p.cent	le 1er jour ;
24 p.cent	le 2e jour ;
15 p.cent	le 3e jour ;
11 p.cent	le 4e jour ;
10 p.cent	le 5e jour.

(Voir fig. II)

Pourcentage moyen
d'élimination



Élimination urinaire du 7522 RP
chez l'homme après administration par voie buccale
d'une dose unique de 0,50 g

Fig. II

d - Diffusion dans les humeurs

La bonne diffusion de la sulfaméthoxypyridazine dans le liquide d'ascite, dans la bile et peut-être dans le liquide pleural, justifie son emploi dans le traitement de certaines péritonites, cholecystites et pleurésies d'origine bactérienne, à titre de médication associée. Cependant la barrière méningée est difficilement franchie par la sulfaméthoxypyridazine. Le rapport entre le taux du produit dans le liquide céphalo-rachidien et le taux du produit dans le sang est de 1/8 et même de 1/12.

° ° °

En résumé, l'activité antibactérienne du produit, mise en évidence in vitro et in vivo, est puissante, voisine de celle de la sulfadiazine.

L'étude expérimentale de sa circulation dans l'organisme découvre des qualités nouvelles pour un sulfamide, sources d'une efficacité thérapeutique vérifiée chez l'animal et chez l'homme :

- Bonne absorption intestinale ;
- Concentration sanguine rapide, élevée et durable, après absorption orale ou parentérale ;
- Effet cumulatif certain, donc action retardée surajoutée d'utilité appréciable dans les affections de longue durée ;
- Faible acétylation dans l'organisme, donc chance minime d'une cristallurie dange-

reuse malgré une forte concentration du produit dans les urines ;

- Rythme très lent de l'élimination urinaire ;
- Bonne diffusion dans les humeurs, sauf toutefois dans le liquide céphalo-rachidien.

- IV -

TOXICITE ET TOLERANCE - POSOLOGIE

-:-

TOXICITE

- Chez l'animal

La toxicité aiguë est étudiée chez la Souris.

Selon que le produit est administré par voie sous-cutanée ou par voie buccale, les doses lethales 50 par kg de poids sont respectivement de 1 g et 2,20 g.

La dose léthale 50 est comprise entre 1 g et 2 g par kg, lorsqu'on utilise la voie intra-veineuse.

- En clinique

A titre comparatif, si nous considérons les effets toxiques fréquemment rencontrés au cours des traitements sulfamidés (action sur l'hématopoïèse, action sur le rein), nous constatons que la toxicité de la sulfamethoxy-pyridazine n'est pas très importante.

Cependant, les quelques incidents, non négligeables, rapportés par certains auteurs, exigent les précautions habituelles à toute sulfamidotherapie.

Dans la littérature, nous avons noté trois

types d'accidents :

1) Accidents rénaux :

KAMATH observe 1 cas d'oligurie.

Par contre, nous n'avons relevé aucune observation analogue. En particulier, WALKER et HAMBURGER rapportent le cas d'un malade porteur d'un abcès du poumon, longuement traité à fortes doses et revu trois mois après. La drogue avait été bien tolérée pendant les 55 jours que dura le traitement, sans engendrer de troubles rénaux.

Il est permis de penser que la faible acétylation du produit dans l'organisme explique la rareté des manifestations rénales.

2) Accidents sanguins :

- Thrombocytopénie et leucopénie. Il s'agit de deux observations d'intoxication grave avec altération des numération et formule sanguines, syndrome hémorragique important et rush généralisé, jugulée par un traitement cortisonique (SCHWARTZ et NORTON).

- Anémie aplastique mortelle. Un cas d'après HOLSINGER, HANLON et WELCH.

3) Accidents psychiatriques :

- 8 malades, dont 2 n'avaient reçu qu'une faible dose du médicament pendant une période courte, ont présenté des manifestations psychotiques (PAREKH et ADIGA).

- 2 cas de réaction maniaque, dès le 3e jour du traitement (KAMATH).

Ces effets toxiques ont été attribués à la présence, dans le produit, de pyridine et d'un groupement méthyl.

D'autre part, le rôle de l'anoxie semble certain, tous les cas de psychose ayant été notés chez des malades atteints de pneumonie.

Ainsi l'administration de la sulfaméthoxy-pyridazine commande tout de même la surveillance du rein et l'adjonction de liquides abondants visant à assurer une diurèse élevée.

Primordial est le contrôle à intervalles courts et réguliers des numération et formule sanguines, afin de suspendre le traitement à la moindre alerte..

TOLERANCE

Aux doses couramment prescrites le produit est en général bien toléré. Notons toutefois les incidents rencontrés par les différents auteurs. Par ordre de fréquence on a :

- Elévation thermique dite "fièvre médicamenteuse"
- Eruption morbiliforme ou eczématiforme
- Urticaire
- Oedème de la face ou des mains
- Céphalée.

Ces manifestations semblent relever de phénomènes allergiques comme l'ont bien montré GERBEAUX et Mme BACULARD.

Ces auteurs ont en effet noté, chez des enfants traités par la sulfaméthoxypyridazine, l'apparition d'une fièvre avec éruption morbiliforme et oedème de la face. Dans un cas il y eût un purpura pétéchiial.

Ces troubles ont régressé spontanément en quelques jours, après interruption du traitement.

L'absorption d'un seul comprimé du produit, plusieurs semaines après ces incidents, a provoqué en quelques heures température, œdème de la face et éruption morbiliforme.

POSOLOGIE

Le produit est présenté en :

comprimés dosés à 0,250 g.

poudre , pour thérapeutique infantile. Une cuiller-mesure arasée de poudre composée correspond à 100 mg de principe actif.

suspension buvable : 1 cuiller-mesure correspond à 100 mg de principe actif.

Chez l'adulte, le traitement consistera en une prise unique (dose de charge) de 1 g le 1^{er} jour ;

les jours suivants, 0,50 g/24 h. en 2 prises régulièrement espacées.

Parfois, la dose de charge pourra être augmentée jusqu'à 2 g en une prise, des doses ultérieures étant fixées à 1 g par 24 h. en 2 prises.

Chez l'enfant, les doses varieront selon l'âge.

- nourrisson et 1^{ère} enfance : dose de charge = 30 mg/kg/24 h., puis 15-20 mg/kg/24 h.

- au-dessus de cinq ans : dose de charge = 20 mg/kg/24 h., puis 10-15 mg/kg/24 h.

Avant de clore ce chapitre, disons que les principales contre-indications au traitement découlent des effets secondaires que nous venons de citer.

Seront éliminés de la thérapeutique les

malades présentant une atteinte rénale.

Seront à surveiller les terrains psychotiques et allergiques.

On se méfiera également des hémogrammes altérés par une maladie antérieure.

- V -

INDICATIONS DE LA SULFAMETHOXY-
PYRIDAZINE EN PNEUMOLOGIE ET RESULTATS
OBTENUS

-:-

Avant d'envisager l'action de la sulfaméthoxypyridazine dans les différentes affections pulmonaires, nous reproduisons un tableau de THIVOLET & Coll. qui résume à la fois les principales indications du traitement et les résultats obtenus.

ADULTES	Traités	Succès	Echecs
- Pneumopathies et bronchopathies aiguës sur poumon sain	25	23	2
- Abscès du poumon	5	4	1
- Pneumonies et bronchopneumonies aiguës	20	19	1
(avec image radiologique)	10	9	1
(sans image radiologique)	10	10	0
- Episodes de surinfections greffés sur	44	31	13
- D.D.B.	8	5	3

(avec im.radiologique	2	0	2
)sans " "	6	5	1
- Sclérose pulmonaire	36	26	10
(avec im.radiologique	5	4	1
)sans " "	31	22	9
ENFANTS			
- Pneumonies aiguës	2	2	0
- Episodes de surinfection greffés sur D.D.B.	9	8	1

Nous inspirant de ce tableau, nous étudierons successivement les résultats obtenus d'une part, dans les pneumopathies aiguës, non suppurées ou suppurées, survenant sur un poumon antérieurement sain, d'autre part, dans les épisodes de surinfection atteignant un poumon déjà lésé par des processus chroniques (bronchectasies, scléroses pulmonaires, asthme intriqué ...)

La matière de ce travail nous est fournie par les nombreuses publications récentes. Notre contribution consistera en six observations personnelles.

A - ATTEINTES PULMONAIRES AIGUES SUR POUMON SAIN.

1) Pneumonies

Il s'agit essentiellement de pneumonies franches, aiguës, parenchymateuses.

- J. THIVOLET, J. CHARRAT, J. PELLERAT, sur 10 pneumopathies aiguës s'accompagnant d'images radiologiques de condensation, obtiennent 9 guérisons (3 cas avaient résisté aux antibiotiques). La disparition des images

radiologiques s'est effectuée en l'espace de 3 à 8 jours.

Les mêmes auteurs rapportent 2 cas de pneumonie aiguë de l'enfant jugulée en 48 heures.

- H.N. SINGH traite 15 malades, âgés de 15 à 45 ans, chez lesquels est porté le diagnostic de pneumonie lobaire et qui présentent à peu près les mêmes signes : point de côté, fièvre, toux, dyspnée, céphalée et algies diverses.

La radiologie et les divers examens complémentaires confirment le diagnostic. Sont soigneusement notées les caractéristiques du pouls, de la respiration et de la température.

La sulfaméthoxypyridazine est administrée à la dose initiale de 1 g en 2 prises per os, le 1er jour, à la dose de 0,50 g/24 h. les jours suivants. La thérapeutique est poursuivie jusqu'au retour à la normale des signes généraux : fièvre, signes fonctionnels pulmonaires. Le médicament est donné pendant 7 à 10 jours, jamais plus de 10 jours. Les examens radiologiques sont répétés 3 fois à 5 ou 6 jours d'intervalle.

Chez un malade, qui mourut, tous les lobes étaient atteints. Dans les autres cas d'atteinte massive, on note :

3 lobes atteints chez 1 malade,
2 lobes atteints chez 3 malades.

Résultats : la thérapeutique a été

bonne dans	46,6	p.cent
•moyenne dans	26,7	p.cent
médiocre dans	6,6	p.cent
nulle dans	30	p.cent
		des cas

Trois types de réaction ont été observés :

- Réponse rapide avec excellents résultats
- Réponse lente avec bons résultats
- Aucun effet.

Les variations des résultats sont imputables, pour une part, aux sensibilités diverses des germes. Ici : streptocoque viridans, micrococcus catharalis, bacille de Friedländer.

Pour l'auteur la dose thérapeutique est de 9 comprimés, mais 4 suffisent pour entraîner l'apyrexie.

Les signes physiques disparaissent au bout de 2 à 7 jours. Quant aux signes radiologiques, ils ne commencent à s'estomper qu'après 8 jours.

Une remarque intéressante : la plupart des malades sont des travailleurs agricoles économiquement faibles, surmenés, nullement à l'abri d'une infection pulmonaire. Dans ces conditions, la sulfaméthoxyypyridazine tout en assurant un traitement efficace et commode, a l'avantage de coûter peu. Dans certains pays, les populations à niveau de vie peu élevé pourront en tirer profit, voire en faire une arme prophylactique.

- KAMATH P.G. fait état de 12 cas de pneumonie lobaire sur 15, améliorés en 32 heures.

- Avec la collaboration du Dr. ANGELOU, nous avons traité 2 malades qui présentaient une pneumonie franche lobaire aiguë.

Observation n°1 :

DRISS BEN M... 30 ans, pêcheur, consulte après une semaine de maladie.

Symptomatologie : température à 40°C - toux

avec expectoration hémoptoïque - douleurs thoraciques spontanées et provoquées, prédominantes à droite - pouls à 140 - respiration à 22.

Il est admis dans le service.

L'examen radiologique met en évidence une condensation du lobe moyen droit. Les numération et formule sanguines montrent :

- leucocytose à 26.500 éléments
- polynucléaires neutrophiles : 90 p.cent
- lymphocytes : 7 p.cent
- monocytes : 3 p.cent

Le germe responsable n'est pas recherché.

On institue un traitement à la sulfaméthoxy-pyridazine qui dure 12 jours.

Le 1er jour, le malade reçoit une dose de charge de 4 comprimés en 2 prises (matin et soir). A partir du 2e jour, la dose quotidienne est de 2 comprimés, en 2 prises.

Résultats : La température amorce une défervescence dès le 2e jour et remonte vers le 5e jour aux environs de 38°5.

Après une dose totale de 16 comprimés (soit une semaine de traitement), le malade est apyrétique.

Après ce même délai, on observe les crises urinaire et sudorale.

Quant aux signes fonctionnels pulmonaires et aux signes radiologiques, ils ne s'amendent que vers les 11-12e jour du traitement.

Le malade sort le 20e jour.

Les numération et formule blanches montrent alors :

- leucocytes : 10.000 éléments
- polynucléaires neutrophiles : 72 p.cent
- " basophiles : 1 p.cent
- " éosinophiles : 3 p.cent
- lymphocytes : 18 p.cent
- monocytes : 6 p.cent

Un dernier cliché montre un nettoyage complet des champs pulmonaires.

15 jours plus tard, un examen de contrôle ne décèle aucun symptôme suspect.

Observation n°2

LAHOUCINE BEN B ... 11 ans, est admis dans le service pour :

- fièvre à 40° avec agitation
- faciès vultueux, langue saburrale, herpès péri-buccal
- toux sèche, point de côté droit, dyspnée discrète
- pouls rapide mais bien frappé ; état général bien conservé.

A l'examen, on note un foyer de condensation sous-claviculaire droit, avec de nombreux râles crépitants très nettement perceptibles.

A l'interrogatoire : rien à signaler dans les antécédents. Pas de tuberculose.

La radio montre une opacité triangulaire, homogène, segmentaire supérieure droite.

- Hémogramme : leucocytose à 14.200 éléments
- polynucléaires neutrophiles : 82 p.cent
 - " basophiles : 0 p.cent
 - " éosinophiles : 2 p.cent
 - lymphocytes : 12 p.cent
 - monocytes : 4 p.cent

La cuti-réaction est négative.

Devant ce tableau on porte le diagnostic de pneumonie franche aiguë.

Traitement : En dehors d'une thérapeutique uniquement symptomatique (sédatifs et analgésiques), la base du traitement repose sur la sulfaméthoxypyridazine.

1er jour : 3 comprimés en 2 prises de 1 comprimé 1/2 (dose de charge). A partir du 2e jour et pendant 8 jours, on donne 2 comprimés par 24 heures en 2 prises.

Résultats : au bout de 24 heures, la température amorce une chute non spectaculaire : 38°5.

2 jours plus tard, apyrexie.

Le 4e jour, sédation des signes fonctionnels ; le malade est euphorique.

Le 8e jour, un examen radiologique montre une image inchangée.

Le 10e jour, amélioration évidente, à la scopie.

N.F.S.	leucocytes : 9.100
- polynucléaires neutrophiles	: 68 p.cent
- " basophiles	: 1 p.cent
- " éosinophiles	: 4 p.cent
- lymphocytes	: 20 p.cent
- monocytes	: 7 p.cent

L'enfant sort le 15e jour.

Il est revu 2 semaines plus tard : rien à signaler.

Radio de contrôle : image thoracique normale.

Ces deux malades ont très bien toléré le traitement. Une diurèse abondante a été entretenue durant leur hospitalisation, grâce à une ingestion aqueuse importante.

En somme, si nous comparons le 7522 RP aux antibiotiques classiques et aux autres sulfamides, nous obtenons, comme résultats, une défervescence plus lente de la température, mais une guérison finale de même qualité avec une bonne tolérance du produit.

En résumé, le traitement des pneumonies aiguës bénéficie à coup sûr de la nouvelle thérapeutique sulfamidée.

Employée seule, la sulfaméthoxyypyridazine a fait ses preuves et trouvera ses indications, en particulier, dans certaines formes rares ne répondant pas aux traitements classiques.

Son avenir n'est certes pas dans une utilisation isolée.

Par contre, associée aux antibiotiques, elle doit, raisonnablement, accroître les chances de succès.

2) Abcès du poumon

En premier lieu, nous reproduisons intégralement la remarquable observation de WALKER et HAMBURGER.

Un malade de 53 ans est admis dans le service de neuro-chirurgie dans un état comateux, avec 2 hématomes extra-duraux qui devaient être évacués 8 jours plus tard.

Après cette intervention, le malade reçoit 800 mg de tétracycline par voie intra-

musculaire tous les jours.

Une trachéotomie est effectuée dès l'hospitalisation et nécessite des aspirations fréquentes.

Le 17^e jour, le malade commence à présenter de la fièvre et des râles dans les 2 champs pulmonaires. La radio montre un infiltrat dans le lobe supérieur droit et 2 fractures de côte à gauche. La température se maintient aux environs de 39°5 et l'état du malade s'aggrave.

Le 24^e jour, la pénicilline (6 millions d'unités) et le chloramphénicol (2 g) sont substitués à la tétracycline. Les examens des sécrétions recueillies par le drainage trachéal montrent, outre de nombreux germes Gram-négatifs, la présence, à la culture, de *Proteus Mirabilis*.

Le 28^e jour, une nouvelle radio montre une bronchopneumonie à droite avec une cavité abcédée dans le lobe moyen.

Vers le 42^e jour, cette cavité s'agrandit et une nouvelle caverne se forme, plus en avant. Les cultures répétées montrent toujours du *proteus mirabilis* résistant à tous les antibiotiques. Une expectoration blanche, épaisse et de la fièvre persistent, malgré le traitement et le drainage de posture.

Le 47^e jour, le malade est transféré dans le service de médecine. La température est identique et l'aspect radiologique sans changement. Le *proteus* résistant aux antibiotiques est sensible aux trisulfamides, à la gantrisine et au 7522 RP. Il a été cultivé plusieurs fois dans les crachats.

Le 55^e jour, le traitement à la sulfaméthoxyypyridazine est entrepris, à la dose initiale unique de 2 g les 12 premières heures, puis à la dose de 1 g/12 h. On observe alors une chute rapide de la température qui aboutit à l'apyrexie 5 jours plus tard.

3 semaines après le début du traitement par le 7522 RP, l'abcès caverneux a diminué et la posologie est réduite à 1 g/24 h. L'expectoration à travers le tube de trachéotomie a diminué rapidement pendant la 1^{ère} semaine du traitement pour disparaître 4 semaines environ après le début du traitement.

7 semaines après le début de la médication, un cliché ne montre aucune séquelle, et la sulfaméthoxyypyridazine est arrêtée après avoir été administrée pendant 55 jours.

Le malade est mis en observation durant un mois et il subit une cure radicale de hernie, sans complications.

La guérison se maintient après 3 mois de surveillance clinique.

De leur côté, J. THIVOLET, J. CHARRAT et J. PELLERAT font état - comme nous l'avons noté dans le tableau du début - de 5 cas d'abcès du poumon traités par le 7522 RP avec 4 succès complets. Sur les 5 cas, 3 étaient résistants aux antibiotiques (pénicilline, streptomycine, terramycine). Le traitement sulfamidé a entraîné une apyrexie totale et rapide et une régression à bref délai des images cavitaires.

Nous avons pour notre part traité 2 cas d'abcès du poumon. Voici exposés les traits

essentiels de ces observations.

Observation n°1

ALI D... 40 ans, potier, est admis dans le service pour :

- toux ramenant une expectoration verdâtre
- température à 38°5, état général altéré, pâleur, amaigrissement, oligurie

A l'examen, on trouve un foyer de râles humides au sommet gauche. Des examens complémentaires sont alors pratiqués :

hémogramme : leucocytose à 20.000 éléments avec polynucléose à 85 p.cent.

radio (face et profil) : elle montre une opacité du lobe supérieur gauche, irrégulière, mal limitée, floue, avec niveau horizontal en plein centre qui fait porter le diagnostic d'abcès du poumon.

Nous n'avons pas observé de vomique massive chez ce malade mais une expectoration d'abondance moyenne, d'apparition espacée et irrégulière (vomique fractionnée), de couleur jaune-verdâtre, épaisse, favorisée par le drainage de posture que le malade trouve spontanément.

La température est oscillante, la défervescence suivant immédiatement les phases d'expectoration.

Un examen bactériologique des crachats montre une flore variée avec, à la culture, une prédominance de staphylocoque doré.

En attendant le résultat des tests de sensibilité, on entreprend le traitement suivant : pénicilline (3 millions d'unités) - streptomycine (1 g), chaque jour.

L'antibiogramme met en évidence une sensibilité moyenne à la terramycine, une résistance à la pénicilline et aux autres antibiotiques (novobiocine et érythromycine notamment).

On conserve néanmoins le 1er traitement auquel on associe la terramycine à la dose quotidienne de 3 g.

La médication poursuivie pendant 20 jours amène une amélioration appréciable, mais il y a persistance de l'expectoration avec fébricule irrégulière. A la radio : image moins volumineuse, mieux limitée mais toujours excavée.

Devant cette évolution trainante, on substitue au précédent traitement la sulfaméthoxypyridazine.

La dose de charge est de 2 g par 24 heures, le 1er jour, suivie d'une dose quotidienne de 1 g.

Par cette seule thérapeutique, on obtient au bout de 4 semaines une guérison sans séquelles, vérifiée un mois après la sortie du malade.

Observation n°2

LARBI BEN S... 28 ans, ouvrier agricole, est hospitalisé pour :

- Fièvre (39°5)
- Toux avec expectoration hémoptoïque
- Signes généraux importants : syndrome toxi-infectieux, amaigrissement, dyspnée, angoisse, cyanose.
- Retentissement cardio-vasculaire : ta-

chycardie à 130, pouls petit, hypotension (10 - 7).

Interrogatoire : la maladie date de 10 jours. Une vomique importante aurait eu lieu, 4 jours environ après le début des troubles.

Antécédents : quelques accès palustres épisodiques ... rien de particulier du point de vue pulmonaire.

Dans le service, on demande des examens complémentaires :

N.F.S. : Hématies : 3.900.000
Leucocytes : 19.000
Hémoglobine : 78 p.cent
Polynucléaires : 88 p.cent

Radio : elle montre une image hydro-aérique typique de la base droite.

Au cours de l'hospitalisation, on observe de petites vomiques répétées (150 ml par jour environ) brunâtres, collantes.

L'examen bactériologique de cette expectoration permet d'isoler et de cultiver un bacille de Friedländer.

Traitement : Dès le début, on met en oeuvre une médication énergique :

- Oxygénothérapie sous tente
- Analeptiques cardio-vasculaires
- Antibiotiques : pénicilline (5 millions), streptomycine (1 g) et chloramphénicol (2 g), par 24 heures.

Ce traitement dure 10 jours. Pendant cette période, l'antibiogramme demandé révèle une sensibilité nette du germe aux sulfami-

des : sulfadiazine, sulfamérazine et surtout sulfaméthoxypyridazine.

En outre, devant une évolution qui jusqu'alors ne s'est guère orientée vers une amélioration franche et, guidés par le résultat de l'antibiogramme, nous sommes conduits à un changement radical de la thérapeutique en faveur du 7522 RP.

La sulfaméthoxypyridazine est donnée le 1er jour à la dose de 3 g en 2 prises. Les jours suivants la posologie est réduite à 2 g/24 h. pendant 8 jours. Enfin, on passe à la dose de 1 g/24 h.

Le traitement sulfamidé dure en tout 1 mois et ne provoque pas d'intolérance.

La guérison est complète le 45e jour, date de la sortie du malade. Ce dernier n'a pas été revu.

Ces observations montrent l'activité évidente de la sulfaméthoxypyridazine dans le traitement de certaines pneumopathies supprimées.

Il conviendra de toujours rechercher la sensibilité des germes au produit, car sa place peut être très utile dans une thérapeutique associée d'attaque. En effet, si le rôle essentiel des antibiotiques est indubitable, toutefois, l'adjonction initiale du 7522 RP à ces derniers est souhaitable, dans la mesure où elle diminue les chances de résistance microbienne, et fait augurer des résultats beaucoup plus intéressants que ceux apportés par une médication de relais isolée.

Pour être complet, et toujours dans le cadre des atteintes infectieuses survenant sur un poumon intact, citons :

3) Les bronchites aiguës sur poumon sain

THIVOLET et Coll. observent que sur 10 cas de bronchorrhée aiguë et de broncho-alvéolite, groupant aussi bien des bronchites aiguës purulentes de l'adulte que des bronchites hivernales du vieillard, le succès de la thérapeutique sulfamidée est total, sans exception.

B - SURINFECTIONS BRONCHIQUES ET PULMONAIRES

J. THIVOLET, J. CHARRAT et J. PELLERAT ont traité des épisodes infectieux survenus chez des broncheectasiques et des scléreux pulmonaires.

Sur 44 cas traités, 31 réagirent favorablement.

Détail des résultats :

- 5 succès sur 8 cas de dilatation des bronches
- 26 succès sur 36 cas de sclérose pulmonaire

Les mêmes auteurs obtiennent 8 succès sur 9 surinfections compliquant des broncheectasies de l'enfant.

L. GAILLARD souligne le rôle prophylactique du 7522 RP dans les atteintes infectieuses bronchiques chez les enfants présentant une bronchorrhée ou une dilatation des bronches. Il cite 75 p.cent de guérisons de l'épisode aigu sur 40 cas traités.

Parmi les quelques cas de surinfection bronchique que nous avons traités à la sulfaméthoxypyridazine, voici rapportées les deux observations les plus intéressantes:

Observation n°1

AMINA BENT L... 17 ans, employée de bureau, se présente à la consultation pour un épisode fébrile (38°5) avec toux, dyspnée et expectoration muco-purulente, abondante, épaisse.

A l'examen, on note des râles bronchiques humides, ronflants, disséminés dans les deux champs pulmonaires.

L'état général est bien conservé.

La radioscopie ne révèle rien de particulier.

Elle est hospitalisée.

Antécédents : la jeune malade a déjà fait plusieurs séjours dans le service pour une dilatation des bronches importante, confirmée par plusieurs bronchographies lipiodolées. Les lésions siégeaient dans le territoire de la lobaire inférieure gauche.

La maladie a débuté au décours d'une coqueluche, à l'âge de 3 ans.

Depuis, elle n'a pas cessé de présenter des épisodes de bronchorrhée plus ou moins importante, le plus souvent fébrile.

La malade crache continuellement, même en dehors des poussées infectieuses.

Les traitements antibiotiques entrepris

tour à tour, avaient pour but la rémission des périodes de surinfection bruyante qui gênaient la malade dans son activité. Par contre, elle ne bénéficiait d'aucun traitement dans l'intervalle des poussées.

Examens complémentaires :

- N.F.S. Leucocytose à 14.500 avec polynucléose à 76 p.cent
- l'examen bactériologique de l'expectoration révèle la présence de germes abondants et variés : streptocoque, staphylocoque, pneumocoque et quelques micrococcus catarrhalis.

On prescrit alors un traitement associant :

1) La sulfaméthoxypyridazine à la dose de charge de 2 g/24 h. en 2 prises, puis dès le 2e jour à la dose de 1 g/24 h pendant 3 semaines.

2) Une désobstruction bronchique régulière (tous les deux jours) suivie de séances d'aérosols à la framycétine, pendant une semaine.

Evolution :

La dyspnée disparaît totalement en 4 jours.

Le 8e jour, la température est de 37°5 - 38°, l'expectoration est moins abondante, change d'aspect et devient plus muqueuse que purulente.

Vers le 10e jour, on assiste à un retour à la normale de la température et à un tarissement presque complet de l'expectoration.

Des clichés standard, pratiqués au cours

du traitement, ne décelent qu'un léger flou de la base gauche.

Après sa sortie, la malade reste néanmoins soumise à un traitement d'entretien à la sulfaméthoxypyridazine, à raison de 2 comprimés par jour, en 2 prises, pendant 2 mois.

Elle est revue après cette période. Son état est satisfaisant.

De nouvelles bronchographies lipiodolées montrent une image inchangée de sa bronchectasie.

La commodité du traitement et son efficacité permettent de prévoir son utilisation si des poussées infectieuses se renouvellent.

Dans cette éventualité, la médication pourra être administrée pendant une période assez longue, afin de supprimer les rechutes, ou tout au moins de les espacer, pour permettre à la malade une activité professionnelle améliorée.

Observation n°2

HASSAN BEN K... 60 ans, menuisier, est un malade que nous connaissons bien, et qui fut admis dans le service à plusieurs reprises pour des épisodes infectieux greffés sur un fond de bronchite chronique datant de 20 ans.

Ses lésions bronchiques ne sont pas en rapport avec une bronchectasie, comme l'ont montré les nombreuses bronchographies lipiodolées pratiquées dans le service.

D'autre part, le malade est indemne de toute atteinte tuberculeuse. Les recherches répétées de B.K. dans l'expectoration ont toujours été négatives et les clichés thoraciques n'ont jamais révélé de lésions parenchymateuses suspectes.

Le malade est exposé aux poussières, du fait de son métier. Cet inconvénient ne semble pourtant pas constituer une épine irritative source d'allergie, et l'interrogatoire n'a jamais retrouvé d'accès paroxystiques de type asthmatique.

Notons que le malade est un fumeur invétéré.

En fait l'étiologie de cette bronchorrhée est toujours demeurée obscure.

Lors des fréquentes surinfections, le malade a été traité par les antibiotiques (pénicilline, streptomycine, terramycine) qui ont rapidement jugulé la poussée aiguë.

Ces accidents ont toujours nécessité l'hospitalisation.

Quand le malade se présente à la consultation, c'est pour des signes évidents de surinfection bronchique :

- fébricule (37°8)
- toux grasse, tenace, à prédominance matinale selon les dires du malade
- expectoration abondante, muco-purulente
- dyspnée d'effort sans cyanose, à type de bradypnée, bruyante, sifflante, gênant l'expiration

A l'inspection, le thorax est globuleux, les mouvements respiratoires de faible am-

plitude. L'aspect évoque l'emphysème.

A la percussion : tympanisme.

A l'auscultation, diminution très nette du murmure vésiculaire avec râles humides disséminés.

La scopie montre une hyperclarté du parenchyme et une limitation du jeu du diaphragme.

Le malade est hospitalisé.

Dans le service, des examens complémentaires sont demandés.

- N.F.S. légère leucocytose (12.300)
avec éosinophilie à 8 p.cent
- La radiographie montre un thorax distendu, avec horizontalité des côtes et quelques arborescences bronchiques disséminées dans les deux champs.
- La radio des sinus frontaux et maxillaires est normale.
- Dans l'expectoration on trouve de nombreux polynucléaires, des cellules ciliées, des germes abondants et variés.

On entreprend un traitement qui associe :

- expectorants et fluidifiants
- sulfaméthoxypyridazine que l'on utilise pour la 1ère fois chez ce malade. La dose de charge unique est de 1 g le 1er jour, en 2 prises. La dose quotidienne ultérieure est fixée à 0,50 g.

Evolution : la température revient à la normale en 48 heures.

La dyspnée cède au bout de 4 à 5 jours.

L'expectoration devient moins abondante à la fin de la 1ère semaine.

Le traitement est continué pendant 8 jours encore à l'hôpital et le malade sort guéri de sa poussée, avec un traitement d'entretien de 2 comprimés de 7522 RP par jour, pour une durée de 1 mois.

Il est revu après ce délai : l'amélioration se maintient.

Notons que chez ce malade l'antibiothérapie entreprise antérieurement avait toujours triomphé des poussées infectieuses.

Mais, dans le cas particulier, il nous était difficile de lui prescrire un traitement d'entretien par voie parentérale.

Avec le 7522 RP, très bien toléré par le malade, ce problème ne se posait plus, et nous nous sommes permis de prolonger une thérapeutique qui devait se révéler profitable.

Les surinfections bronchiques atteignant un poumon bronchectasique ou scléreux sont souvent peu commodes à traiter.

La fréquence des poussées et la multiplication de germes variés sur ce terrain propice, favorisent la résistance aux traitements antibiotiques habituels.

Le 7522 RP agit avec bonheur sur ces surinfections qui constituent, à notre avis, sa principale indication dans le domaine des pneumopathies infectieuses.

Insistons sur sa faible posologie, son action retard et son utilisation pratique qui permettent un traitement ambulatoire d'entretien et prophylactique.

- VI -

CONCLUSIONS

-:-

I - Un sulfamide nouveau, le para-aminobenzènesulfamido-3 méthoxy-6 pyridazine ou sulfaméthoxypyridazine ou 7522 RP, original par son action de longue durée et par sa posologie réduite, a fait preuve d'une activité antibactérienne polyvalente.

Ses indications, élargies aux infections pulmonaires à germes banaux, révèlent l'intérêt de son emploi dans ce domaine.

II - Expérimentalement, son activité antimicrobienne, tant in vivo qu'in vitro, est puissante, voisine de celle de la sulfadiazine.

L'étude de la circulation du produit dans l'organisme, chez l'animal et chez l'homme, met en évidence ses principaux caractères :

- Bonne absorption intestinale
- Concentration sanguine rapide, élevée et durable
- Effet cumulatif certain donc action retardée
- Faible acétylation dans l'organisme donc cristallurie inexistante
- Rythme très lent de l'élimination urinaire

- Bonne diffusion dans les humeurs sauf dans le liquide céphalo-rachidien.

III - Le produit n'est pas toxique. Toutefois la prudence à son égard sera de règle, et les précautions qui entourent tout traitement sulfamidé ne devront pas faire défaut.

C'est dire que l'administration de boissons abondantes, la surveillance des fonctions rénales et le contrôle régulier des numération et formule sanguines, demeurent pour le thérapeute une impérieuse nécessité.

Les contre-indications au traitement viseront donc les insuffisants rénaux et les sujets dont l'héмоgramme est perturbé.

Les malades à terrain psychotique, dont les troubles pourraient être réveillés ou exacerbés par le 7522 RP, bénéficieront d'une surveillance particulière, et le traitement cessera devant toute manifestation psychiatrique.

Bien tolérée aux doses usuelles, la sulfaméthoxy-pyridazine donne lieu cependant à des incidents d'ordre allergique dans un nombre de cas assez restreint.

IV - Dans le traitement des pneumopathies ou bronchopathies, non suppurées ou suppurées, survenues sur un pòumon antérieurement sain, le 7522 RP trouve un champ d'application extrêmement fécond.

Dans les pneumonies franches aiguës, sans avoir une action rapide et spectaculaire, il assure une guérison de bonne qualité, des

plus appréciables dans les cas exceptionnels où l'affection répond peu ou pas aux thérapeutiques classiques.

Mais si dans ce domaine son activité le classe au niveau des meilleurs antibiotiques, ce n'est pas là, croyons-nous, sa meilleure indication. En effet, plusieurs antibiotiques fungiques et sulfamides, consacrés par l'expérience, permettent d'obtenir d'excellents résultats.

Le traitement des abcès du poulmon par les antibiotiques majeurs, se heurte parfois à une résistance microbienne qui compromet le pronostic habituel de ces infections.

C'est dans de tels cas de résistance que la sulfaméthoxypyridazine a entraîné des guerisons totales, malgré des germes difficiles à combattre comme le proteus, le staphylocoque doré ou le bacille de Friedländer.

Néanmoins, le rôle de premier plan reste incontestablement aux antibiotiques courants, et il est souhaitable de faire participer le 7522 RP à une association d'attaque qui diminuera les chances de résistance, plutôt que de le voir utiliser seul, comme thérapeutique de relai.

Les surinfections bronchiques et pulmonaires, greffées sur des broncheectasies ou des scléroses pulmonaires pré-existantes, constituent la principale indication de la sulfaméthoxypyridazine dans le cadre des infections respiratoires.

Ces suppurations qui exigent une médication prolongée et sont souvent résistantes aux antibiotiques classiques, réagissent très bien au 7522 RP.

La commodité de son utilisation et son action retardée justifient son emploi dans les traitements d'entretien au long cours, et laissent prévoir une action prophylactique intéressante.

Médicament d'efficacité certaine, de prix modique et d'administration simple, la sulfaméthoxypyridazine mérite une place de choix dans l'éventail thérapeutique destiné à la pathologie infectieuse pulmonaire à germes banaux.

-:-

Vu :
Le Président :
signé : KOURILSKY

Vu :
Le Doyen :
signé : L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
signé : Jean SARRAILH

- VII -

BIBLIOGRAPHIE

--

BEJARANO E.E.

"Emploi de la sulfaméthoxypyridazine dans quelques syndromes de la première enfance".

Revista Ecuat. de Ped. (1959) -
1, p.30-32.

BOGER W.P., STRICKLAND C.S. et GYLFE J.M.

Sulfaméthoxypyridazine. A new long-acting sulfonamide - Antibiotic Med. and Clin. Therapy, 1956, 3, 378-387.

DOUJAK P.H., HUERBER E.F. et THALER H.

"Traitement des bronchites aiguës, et chroniques par un sulfamide retard".
Wien. Klin. Wschr. (1959) 43 p.819-21

FOERSTER D.K., MARTIN W.J., Mc GUCKIN X.F.,
et NICHOLS D.R.

Concentrations in blood of sulfaethylthiadiazole, sulfamethoxypyridazine and sulfadiazine after oral administration.

Proc. Staff Meetings Mayo Clinic, 1956, 31, 678-683.

FRISK A.R. et WASSEN A.

Clinical evaluation of sulfamethoxypyridazine.

Antibiotics Ann, 1957, 424-427

GAILLARD L.

L'emploi de la sulfaméthoxypyridazine en médecine infantile -

La semaine des Hôpitaux (semaine médicale professionnelle et médico-sociale), n°47, 22 décembre 1959, p.1160.

GERBEAUX J. et Mme BACULARD A.

"Accidents allergiques et purpura consécutifs à l'administration de la sulfaméthoxypyridazine".

Communication Soc. de Péd. Paris - juillet 1959.

GERMER W.D.

"Les sulfamides retard dans les infections microbiennes".

Die Med. Welt (1960), 2, p.90

HOLSINGER D.R., HANLON D.G. et WELCH J.S.

"Anémie aplastique mortelle consécutive à l'administration de la sulfaméthoxypyridazine".

Proc. Staff Meetings Mayo Clinic (1958) 33, 26, p.679-681.

JAVELIER A.

Sur quelques applications d'un nouveau sulfamide : la sulfaméthoxypyridazine Sem.Hôp.Paris (semaine thérapeutique), 1958, 34, 9, 942-943

JAVELIER A.

Applications cliniques d'un nouveau dérivé sulfamidé : la sulfaméthoxypyridazine -

L'hôpital, 1959, 692 bis, 225-226

JONES W.F. et FINLAND M.

Sulfaméthoxypyridazine and sulfachloopyridazine.

Ann.N.Y. Acad.Sc. 1957, 69, 3, 473-474.

KAMATH P.G.

"La sulfaméthoxypyridazine"

J.A.M.A. (1959), 169, 10, p.168-1100
169-1101.

LESPAGNOL A.

"Nouveaux dérivés sulfamidés".

Lille Médical (1958) 3, n° spécial
p.633-36.

LINDSAY D.G., PRLINA I., BISCHOFF A.J.

et BECKER S.W.

"Réactions cutanées dues à la sulfaméthoxypyridazine".

A.M.A. Arch.Derm. (1958), 78, 3,
p.299-303.

LITCHFIELD J.T. Jr

Properties of a new antibacterial
sulfonamide, 3-sulfanilamido-6-
methoxypyridazine.

XXe Congrès International de Physiologie, de Bruxelles, 1956.

NEIPP L. et MAYER R.L.

Experimental activities of new sulfonamides.

Ann. N.Y. Acad. Sc. 69, 3, 448-456.

NICHOLS R.L. et FINLAND M.

Absorption and excretion of sulfamethoxypyridazine : a new long-acting antibacterial sulfonamide.

J.Lab.Clin.Med. 1957, 49, 410-421.

NICHOLS R.L., JONES W.F. et FINLAND M.

Sulfamethoxypyridazine : preliminary observations on absorption and excretion of a new long-acting antibacterial sulfonamide.

Proc.Soc.Exptl.Biol.Med., 1956, 92,
637-640.

PAREKH J.G. et ADIGA N.L.

"Psychose toxique au cours de l'emploi de la sulfaméthoxypyridazine".
Indian J.Med.Sci. (1958) 12, p.828-907.

RAVINA A.

Emploi d'un nouveau sulfamide à élimination retardée : la sulfaméthoxypyridazine.
Presse Méd. 1958, 66, 71, 1595-1596.

ROEPKE R.R., MAREN T.H. et MAYER E.

Experimental investigations of sulfamethoxypyridazine.
Ann. N.Y. Acad. Sc., 1957, 69, 3, 457-472.

ROSS R., ARRENS W.E. et ZAREMBA E.A.

Sulfamethoxypyridazine : a long-acting sulfonamide : some preliminary clinical and laboratory observations in infants and children.
Ann. N.Y. Acad.Sc., 1957, 69, 3, 501-508.

SCHULTZ I. and FRANK P.F.

"Emploi prophylactique de la sulfaméthoxypyridazine au cours d'une épidémie à streptocoque".
American J.Med.Sci. (1958) 236, 6, p.779-85.

SCHWARTZ M.G. et NORTON W.S.

"Thrombocytopénie et leucopénie consécutives à l'emploi de la sulfaméthoxypyridazine".
J.A.M.A. (1958), 167, 4, p.457-459.

SINGH H.N.

"La sulfaméthoxypyridazine dans la pneumonie".
The Patna J. of Med. (1959), 33, 1, p.13-26.

SMITH G.H.

"Concentrations sanguine et intrarachidienne de la sulfaméthoxypyridazine après administration intraveineuse à des enfants".

Antibiotics Annual (1958) 59, p.69.

THIVOLET J., CHARRAT J. et PELLERAT J.

La sulfaméthoxypyridazine, nouveau sulfamide à action prolongée.

Documents thérapeutiques - Rev.Lyonnaise Méd., 1958, 7, 17, 1081-1088.

WALKER W.F. et HAMBURGER M.

Clinical experience with sulfamethoxypyridazine.

Ann. N.Y. Acad. Sc. 1957, 69, 3, 509-520.

WEIHL C.

Sulfamethoxypyridazine : a new sulfonamide for pediatric outpatients.

Antibiotic Med. and Clin. Therapy, 1958, 5, 3, 173-181.

TABLE DES MATIERES

- 3 -

	Pages
I - Introduction	17
II - Caractéristiques physico- chimiques	19
III - Etude expérimentale	21
IV - Toxicité et tolérance - Posologie	29
V - Indications de la sulfané- thoxypyridazine en pneumologie et résultats obtenus	34
VI - Conclusions	55
VII - Bibliographie	59

SERMENT

--:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque !

--:-

